Aus dem Pathologischen Institut der Universität
des Saarlandes

Direktor: Prof. Dr. med. Dhom

---

# Die morphologische Restitution des Hypophysensystems nach präpuberaler Gabe eines Ovulationshemmers (17α - Äthinyl - 19 - Nortestosteron)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von

Ursula Weyers

Dekan: Professor Dr. med. Loew
Referent: Professor Dr. med. G. Dhom
Korreferent: Professor Dr. med. et. phil. R. Ammon

Homburg (Saar) 1968

Aus dem Pathologischen Institut der Universität
des Saarlandes

Direktor: Prof. Dr. med. Dhom

---

# Die morphologische Restitution des Hypophysensystems nach präpuberaler Gabe eines Ovulationshemmers (17α - Äthinyl - 19 - Nortestosteron)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von

Ursula Weyers

Dekan: Professor Dr. med. Loew
Referent: Professor Dr. med. G. Dhom
Korreferent: Professor Dr. med. et. phil. R. Ammon

Homburg (Saar) 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 8. Februar 1968 abgelegt.

Meinen Eltern gewidmet .

## Einleitung

Die Bedeutung, die die künstlichen Gestagene in der Therapie durch ihre ovulationshemmende und damit kontrazeptive Wirkung gewinnen, ist groß und erfordert eine intensive Beschäftigung mit ihrem Wirkungsmechanismus. Ein besonders wichtiges Präparat aus dieser Gruppe ist das 17α - Äthinyl-19-Nortestosteron (ÄNT), dessen antigonadotrope Wirkung allgemein bekannt ist. Die Ovulationshemmung selbst erfolgt dabei zweifellos über eine Beeinflussung hypothalamischer Zentren und zwar durch eine Einschränkung der die Follikelreifung physiologischerweise bewirkenden Gonadotropinsekretion des HVL sowie durch eine Hemmung des Gonadotropinstoßes, der letztlich die Ovulation auslöst. (JUNKMANN 1964).

Der Einfluß des ÄNT auf die präpuberale Hypophysen- und Gonadenentwicklung wurde bei der männlichen Ratte bereits untersucht (DHOM u.Mitarbeiter). Dabei ergab sich, daß die puberale Reifung des gonadotropen Zellsystems der Hypophyse eine deutliche Hemmung erfährt, die um den 40. Lebenstag am ausgeprägtesten erscheint. Ebenso wurde auch die Hodenentwicklung zur gleichen Zeit eindrucksvoll gehemmt. Da für die längere Behandlung mit künstlichen Gestagenen die Rückbildungsfähigkeit dieser Erscheinungen von Wichtigkeit ist, soll in der vorliegenden Arbeit die morphologische Restitution des gonadotropen Systems der Hypophyse untersucht werden. Die Frage der cytomorphologischen Veränderungen der gonadotropen Zellen sofort nach Behandlung sowie speziell die Frage des Wiederingangkommens der Gonadotropinsekretion nach kürzerem und längerem Absetzen der präpuberalen ÄNT-Behandlung soll hier bei männlichen und weiblichen Ratten geprüft werden. Eine Parallelarbeit (BELKER) beschäftigt sich mit den entsprechenden Gonadenveränderungen und deren morphologischer Restitution sowie mit der Frage nach der Fertilität nach präpuberaler ÄNT-Behandlung.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542722_0029

## Untersuchungsgut und Methodik

45 immature Ratten eines Inzuchtstammes (BD II), 25 weibliche und 20 männliche, wurden in drei Hauptgruppen eingeteilt:

I. 18 Tiere. 11 wurden vom 14. bis 40. Tag behandelt, 7 Kontrollen, Tötung am 40.Lebenstag.

II. 14 Tiere. 9 wurden vom 14. bis 40. Tag behandelt, 5 Kontrollen, Tötung am 60.Lebenstag.

III. 13 Tiere. 8 wurden vom 14. bis 40. Tag behandelt, 5 Kontrollen, Tötung am 80.Lebenstag.

ÄNT wurde in öliger Lösung intraperitoneal injiziert. Tötung in Äthernarkose. Fixierung der in situ belassenen Hypophysen in Helly'scher Lösung.

Weiterbehandlung der Hypophysen: Paraffineinbettung.
Färbungen: 1) Perjodsäure-Leukofuchsin-Orange-G-Coelestinblau-Hämatoxylin (PEARSE 1950).

2) Perameisensäure-Alcianblau-Perjodsäure-Leukofuchsin-Orange-G (ADAMS und SWETTENHAM 1958).

| | | Behandlungsdauer: | Periode nach Absetzen der Behandlung: | Tagesdosis: |
|---|---|---|---|---|
| I. | 6 präpuberale männliche Tiere<br>5 präpuberale weibliche Tiere | vom 14.-40.Lebenstag | - - | 1,0 mg/100g Gewicht |
| | 5 weibliche und 2 männliche Kontrollen | | | |
| II. | 3 präpuberale männliche Tiere<br>6 präpuberale weibliche Tiere | vom 14.-40.Lebenstag | vom 40.-60.Tag | 1,0 mg/100g |
| | 3 weibliche und 2 männliche Kontrollen | | | |
| III. | 5 präpuberale männliche Tiere<br>3 präpuberale weibliche Tiere | vom 14.-40.Lebenstag | vom 40.-80.Tag | 1,0 mg/100g |
| | 3 weibliche und 2 männliche Kontrollen | | | |

## Zur Nomenklatur

Die Perjodat-positiven "Basophilen" bzw. "Mucoidzellen" des HVL wurden in zwei Gruppen getrennt: die vorwiegend runden Aldehyd-Fuchsin- und Alcianblau-negativen gonadotropen Zellen (HALMI, PURVES u. GRIESBACH) und die polygonalen, Aldehyd-Fuchsin- und Alcianblau-positiven thyreotropen Zellen. Bei den Gonadotropen sind nach PURVES und GRIESBACH wiederum zwei Typen zu unterscheiden:

1. Hauptsächlich an der Peripherie und kapillarständig gelegene dichtgranulierte glykoproteidreiche periphere Gonadotrope,
2. vorwiegend in den zentralen Partien des HVL und an der inneren Oberfläche des Mittellappens gelegene "zentrale Gonadotrope", die sich durch feinere, zartere Granula und weniger intensive Glykoproteid-Reaktion von den peripheren Formen unterscheiden. Golgi-Areale, ringförmige, helle Cytoplasmabezirke, sind kennzeichnend für alle gonadotropen Zellen.

## Ergebnisse

I. Die männlichen, 40tägigen Kontrolltiere besitzen eine große Zahl von gut ausgebildeten runden bis ovalen dicht PAS-positiven Gonadotropen, die in der außen an den Mittellappen angrenzenden sog. Sexzone und um die Kapillaren besonders dicht gelagert und kräftig granuliert sind. Zentralwärts liegen die Gonadotropen mehr vereinzelt, sie erscheinen blasser durch feinere Granulation. Zahlreiche und deutliche Golgi-Areale kommen in den gonadotropen Zellen dieser Gruppe vor. Vereinzelt sieht man Zellen mit auffällig dunkel pigmentiertem Kern und hellerem, wenig granuliertem Cytoplasma. Bei den männlichen bis zum 40. Lebenstag behandelten und dann sofort getöteten Ratten tritt schon bei schwacher Vergrößerung ein dichtes, kräftig gefärbtes Netz von polygonalen Thyreotropen hervor. Auffällig sind dann bei genauer Durchmusterung zahlreiche, vorwiegend zentral, aber auch peripher gelegene kleine Zellen mit kompaktem, dunkel angefärbtem Kern und massiv degranuliertem hellem Cytoplasmasaum. Es handelt sich dabei anscheinend um stark zurückge-

bildete gonadotrope Zellen, die mit den regelhaften Formen nicht mehr viel Ähnlichkeit haben. Restliche zentrale Gonadotrope sind schattenhaft blaß und oft so spärlich granuliert, daß die Zellgrenzen kaum sichtbar sind. Golgi-Areale fehlen bei diesen Zellen. Auch die Zahl der peripheren Gonadotropen ist stark reduziert, restliche Zellen erscheinen kleiner und sind zum Teil massiv, zum Teil aber auch nur wenig degranuliert. In diesen wenigen noch relativ gut erhaltenen peripheren Gonadotropen sind kleine Golgi-Areale selten, sie fehlen in der Regel. In der Sexzone kommen solche blassen, wenig granulierten Zellen ohne Golgi-Areale nur vereinzelt vor.

Bei den weiblichen Kontrollen imponieren schon in der Übersicht mehr die spindelig zipfligen Stränge thyreotroper Zellen. Kleinere, runde Gonadotrope sind spärlich in das Zellbild eingestreut. In der sog. Sexzone fehlen die dicht PAS-positiven gonadotropen Zellen, die wenigen restlichen in der Peripherie liegenden Zellen geben meist eine schwache Glykoproteidreaktion. Im Zentrum liegen einzelne zart granulierte zentrale Gonadotrope. Ein deutliches Golgi-Feld findet man im allgemeinen nicht, schwach angedeutet kann es ein einzelnes Mal in den zentralen Zellen gesehen werden. Ab und zu sind auch bei diesen Tieren dunkelkernige, kleine, zentrale Zellen vorhanden mit hellem und schmalem Cytoplasmaring. Gonadotrope Zellen sind hier seltener als bei den männlichen Kontrollen dieser Gruppe.
Auch bei den weiblichen bis zur Tötung behandelten Tieren sind gonadotrope Zellen selten, Thyreotrope überwiegen bei weitem. Dennoch läßt sich eine Hemmung vor allem der zentralen Gonadotropen feststellen: sie sind stark vermindert, der Zelldurchmesser ist kleiner, Golgi-Areale fehlen. Im Zentrum liegen Zellen mit pyknotischen Kernen und degranuliertem Cytoplasma, wie sie auch in den anderen Gruppen zu sehen sind. Eine kompakte PAS-Reaktion fehlt bei fast allen peripheren Gonadotropen, die Granula sind von mittlerer bis kleiner Größe und wenig dicht. Oft sieht man Cytoplasmaaufhellungen.

II. Die männlichen Kontrollen besitzen am 60. Lebenstag massenhaft große, aber auch einige kleinere, kräftig gefärbte, schön differenzierte periphere Gonadotrope, die sehr zahlreiche und große Golgi-Areale aufweisen. Eine massive Anhäufung dieser Zellen fällt auf an der Grenze zum Mittellappen, hier ist ganz besonders die sog.Sexzone dicht besetzt. Die peripheren Gonadotropen sind dicht granuliert und glykoproteidreich, es sind auch einige Zellen vorhanden, die Vakuolen enthalten. Zentrale, zart granulierte Gonadotrope sind ebenfalls häufig, sie sind groß und enthalten deutliche Golgi-Areale.

Bei den männlichen Versuchstieren, die am 60. Lebenstag, 20 Tage nach Absetzen der ÄNT-Behandlung, getötet wurden, fallen ungeheure Mengen von gonadotropen Zellen schon in der Übersicht auf. Die massiv PAS-positiven peripheren Gonadotropen bilden an der Grenze zum Mittellappen und an den Kapillaren dichte Lager. Es kommen auch hier reichliche zart blasse zentrale Gonadotrope mit großem, klarem Golgi-Areal vor. Periphere Gonadotrope sind häufiger als zentrale, beide besitzen massenhaft Golgi-Areale. Die Entwicklung der gonadotropen Zellen ist bei den männlichen vorbehandelten Tieren eher noch reichlicher als bei ihren Kontrollen. Sie sind so stark vermehrt, daß die Thyreotropen jetzt deutlich zurücktreten.

Bei den weiblichen Kontrollen findet man spärliche, aber gut erkennbare periphere wie zentrale gonadotrope Zellen. Thyreotrope sind viel häufiger. Zellansammlungen von Gonadotropen fehlen. Zuweilen sieht man größere, aber meist kleinere Golgi-Areale. Die wenigen kompakt PAS-positiven peripheren Gonadotropen sind kleiner als bei den männlichen Kontrollen dieser Gruppe. Zentrale Gonadotrope sind zart granuliert und blaß. Man sieht einige Mitosen.

Auch bei den weiblichen vorbehandelten Tieren werden nur wenige verstreute Gonadotrope sichtbar. Sie sind viel seltener und kleiner als bei den männlichen vorbehandelten

Ratten dieser Gruppe. Gonadotrope Zellen liegen einzeln, zentrale Formen erscheinen zart granuliert, blaß und manchmal mit Golgi-Areal. Die Thyreotropen bilden ein zentrales dichtes Netz. Die seltenen, schönen, deutlich granulierten peripheren Gonadotropen liegen meist randständig an den Gefäßen. Ein Besatz der Sexzone fehlt. Auch bei diesen Tieren besteht zuweilen deutlich mitotische Aktivität im HVL.

III. Bei den 80 Tage alten männlichen Kontrollen kommen massenhaft große, deutlich gefärbte periphere Gonadotrope um die Gefäße und in der sog. Sexzone vor, wo sie ganze Zellgruppen bilden. Sie sind sehr reich an Glykoproteidgranula. Auch zentrale, blassere Gonadotrope mit schönen Golgi-Ringen sind häufig. Peripher kommen einige hyalin umgewandelte Zellen mit großem Golgi-Areal vor, die auch Vakuolen enthalten können, ähnlich wie bei der Kastrationszelle; ein Befund, welcher in Hypophysen erwachsener männlicher Ratten oft vorkommt. Es handelt sich dabei um eine Homogenisierung des Cytoplasmas.

Die männlichen, bis zum 40. Lebenstag vorbehandelten Ratten besitzen sehr zahlreiche, große, kompakt PAS-positive periphere Gonadotrope. Die sog. Sexzone ist dicht besetzt, massive Gonadotropenstränge liegen an den Kapillaren. Kräftig gefärbte, dichte Granula kommen in diesen Zellen vor. Die meisten gonadotropen Zellen besitzen deutliche Golgi-Areale, besonders schön sind sie in den zahlreichen zart granulierten zentralen helleren Zelltypen sichtbar. Auch hier gibt es einige wenige gonadotrope Zellen, in denen Cytoplasmahomogenisierungen, Golgi-Areale und kleinere Vakuolen enthalten sind. Die gonadotropen Zellen, obwohl sie klar abgegrenzt erscheinen, sind in dieser Gruppe nicht mehr ganz so häufig wie bei den Tieren der Gruppe II, die am 60. Lebenstag getötet wurden.

Bei den 80 Tage alten weiblichen Kontrolltieren tauchen zwischen den überwiegenden polygonalen Thyreotropen immer wieder einige typische periphere und zentrale Gonadotrope auf. Zellanhäufungen fehlen. Golgi-Areale sind spärlich, oft klein oder undeutlich zu erkennen. Unter den zentralen Gonadotropen befinden sich auch einige kleine, helle, dichtkernige Zellen. Die wenigen peripheren Gonadotropen treten durch ihre Größe und durch die gute PAS-Glykoproteid-Färbung deutlich hervor.

Die weiblichen vorbehandelten Tiere zeigen keinen Unterschied gegenüber ihren Kontrollen. Wenige, einzeln liegende Gonadotrope, peripher groß, kräftig granuliert und stark PAS-positiv, kommen vor; die zentralen Gonadotropen mit teilweise sichtbaren Golgi-Feldern liegen einzeln zwischen dem Netz der übrigen HVL-Zellen, auch sie sind selten. Außerdem können sie manchmal sehr schwach granuliert, klein und unscharf erscheinen. Golgi-Felder sind selten und klein.

## Diskussion

### Die Hemmung der gonadotropen Hypophysenfunktion

Über die morphologischen Befunde der männlichen Rattenhypophysen während der Pubertätsentwicklung unter dem Einfluß von ÄNT wurde von DHOM und Mitarbeitern berichtet. Bei gleichem Alter der Tiere, gleicher Behandlungsdauer und Dosierung des ÄNT decken sich die Ergebnisse seiner Untersuchung mit den hier vorliegenden, und zwar bei den männlichen Tieren der Gruppe I. Es zeigt sich, daß nach Behandlung vom 15. bis 40. Lebenstag eine massive Entwicklungshemmung des gonadotropen Zellsystems stattfindet. Die peripheren Gonadotropen sind - besonders in der Sexzone - in der Übersicht noch erkennbar. Sie sind klein und geben eine unterschiedlich dichte PAS-Reaktion. Meist enthalten sie kein lichtmikroskopisch sichtbares Golgi-Areal. In den zentralen Regionen des HVL sieht man zunächst nur die

kräftig PAS-positiven Thyreotropen, bei stärkerer Vergrößerung aber Zellgruppen mit dunkel angefärbten Kernen und mit rundlichem hellem Cytoplasma, das oft nur spärliche Perjodat-positive Granula enthält. Ein Golgi-Areal fehlt oder ist sehr klein. Auch entlang dem Mittellappen sind diese Zellen zu sehen. Manchmal ist ein Cytoplasma kaum noch abgrenzbar, teilweise ist es nur noch durch einen hellen Hof gekennzeichnet.

Auch die Hypophysen der 40tägigen männlichen Kontrollen zeigen in beiden Untersuchungen ein weitgehend identisches Zellsystem: umfangreiche Lager von Gonadotropen in der Peripherie mit deutlichen Golgi-Arealen und kompakter PAS-Reaktion. Die zentralen Gonadotropen treten deutlich und leicht von den thyreotropen Zellen abgrenzbar hervor. Sie haben feinere, locker verteilte Glykoproteidgranula, schöne Golgi-Areale und häufig kompakte, dunkel färbbare Kerne. SIPERSTEIN, die die cytologischen Veränderungen im HVL der Ratte von der Geburt bis zur Reife untersucht hat, findet beim männlichen Tier eine mit fortschreitender puberaler Reifung häufigere Zahl glykoproteidreicher gonadotroper Zellen, die entsprechend am 40. Lebenstag höher liegt als beispielsweise in der vierten Woche.

Beim weiblichen vierzigtägigen Kontrolltier I finden sich eindeutig weniger gonadotrope Zellen als bei den gleichaltrigen männlichen Kontrollen. Die wenigen peripheren Gonadotropen sind weniger reich an Glykoproteid-Granula, die schwach granulierten zentralen Gonadotropen sind spärlich und haben zum Teil pyknotische Kerne. In der sog. Sexzone liegen manchmal noch einige rosa angefärbte kleinere Gonadotrope.

SIPERSTEIN berichtet, daß sich bei der weiblichen Ratte zwischen dem 35. bis 49. Tag deutliche cytologische Veränderungen vollziehen im Sinne einer Degranulation der PAS-positiven, aber Aldehyd-Fuchsin negativen runden Zellen des HVL und zwar in der Sexzone, entlang dem Mittellappen und im Zentrum. Im Alter von 35 Tagen zeigen 5 der von ihr untersuchten Hypophysen fast vollständige Degranulierung aller dieser Zellen; 7 zeigen

überwiegenden Granulaverlust der peripheren Zellen, welche diffus rosa erscheinen, während zentrale schwach granulierte "Basophile" noch zu sehen sind. Die Sexzonen-Gonadotropen schwinden beim Weibchen während der Reife und sind danach so gut wie nicht mehr zu finden. Dagegen sind sie beim 10tägigen weiblichen Tier häufiger als beim gleichaltrigen männlichen und bis zur Reife bei beiden Geschlechtern gleich reichlich vertreten. Es scheint nach Meinung der Autorin sicher zu sein, daß der Verlust von PAS-gefärbtem Material mit der Hormonsekretion zusammenfällt, die zur ersten Ovulation notwendig ist, und die auch zur Aufrechterhaltung aller weiteren Zyklen bei der weiblichen Ratte stattfinden muß. Dementsprechend ist auch der Gonadotropingehalt der reifen weiblichen Rattenhypophyse stets geringer als der des Männchens.

Die Gonadotropinsekretion unterliegt demnach bei der weiblichen Ratte zyklischen Schwankungen. HOHLWEG (1961) konnte zeigen, daß eine einmalige Östrogen-Injektion bei der präpuberalen weiblichen Ratte die Bildung von Corpora lutea auslöst, indem nämlich das Östrogen über das Hypothalamus-Hypophysenvorderlappensystem eine verstärkte Bildung und Sekretion von LH induziert. DÖRNER und DÖCKE (1964) weisen darauf hin, daß nur das weibliche Hypothalamus -HVL- System in der Lage ist, auf einen vorübergehenden Anstieg des Östrogenspiegels im Blut mit einer erhöhten Gonadotropinsekretion zu reagieren. Im weiblichen Sexualzyklus könnte also die kurz vor der Ovulation eintretende verstärkte Östrogensekretion die Aufgabe haben, die ovulationsauslösende vermehrte Freisetzung hypophysärer Gonadotropine zu induzieren. Der männlichen und der postnatal mit Androgen behandelten weiblichen Ratte fehlt eine derartige Reaktionsweise des Hypothalamus, worin eine Ursache liegen kann für die kontinuierliche Gonadotropinsekretion des männlichen und des "vermännlichten" weiblichen Tieres. Zu der Auffassung von DÖRNER und DÖCKE würde auch gut die von SIPERSTEIN et al. gemachte Beeobachtung passen, daß die beim 35tägigen weiblichen Tier sich vollziehende Degranulation der peripheren Zellen der Degranulation der zentralen Zellen vorausgeht, setzt man voraus, daß nach PURVES und GRIESBACH die peripheren Gonadotropen die FSH-produzierenden

Zellen sind, die zentralen aber die LH-Bildner. So würde diese zyklische Degranulierung gut mit der zyklischen Hypothalamusfunktion des Weibchens übereinstimmen.

Auch SOPER und LADMAN (1962) finden, daß die intakte Hypophyse der unreifen weiblichen Ratte zwischen dem 28. bis 33. Tag Gonadotropinmengen ausschüttet, die an der Gewichtserhöhung der Ovarien gemessen werden können. Die Menge endogenen Gonadotropins, die im 28-tägigen Tier zirkuliert, entspricht annähernd der Menge von 10. I.E. PMS, da diese Dosis von Gonadotropin fähig ist, das Ovarialgewicht von hypophysektomierten 28-tägigen Tieren auf das von unbehandelten Kontrolltieren zu erheben. Höhere Mengen von Gonadotropin scheinen am 30. und 33. Tag zu zirkulieren; die Ovarialgewichte der PMS-behandelten hypophysektomierten Ratten liegen dann deutlich niedriger als die der 33-tägigen normalen Kontrollen.

Der Unterschied im Gonadotropingehalt zwischen normalen männlichen und weiblichen Hypophysen fällt nach Gonadektomie weg. PURVES und GRIESBACH fanden, daß die niedrigere gonadotrope Wirksamkeit der Hypophysen ovarektomierter weiblicher Ratten nur für 15 Tage auffällig ist. Nach dieser Zeit schien kein quantitativer oder qualitativer Unterschied mehr in den gonadotropen Wirkungen zwischen ovarektomierten weiblichen und kastrierten männlichen Ratten zu bestehen.

Bei Kücken bestand innerhalb der ersten 50 Lebenstage kein bedeutsamer Geschlechtsunterschied in der gonadotropen Aktivität, doch erschien der HVL der intakten männlichen Tiere zwischen dem 60. und 210. Lebenstag deutlich sekretorisch aktiver als der der intakten Weibchen (HERRICK et al. 1962).

Die 26-tägige Behandlung der infantilen weiblichen Tiere mit ÄNT führt ebenfalls zu einer Hemmung gonadotroper Zellen im Vergleich zu Kontrollen, doch treten die Zellveränderungen längst nicht so zahlreich hervor wie bei den männlichen behandelten Tieren. Da beim unbehandelten weiblichen Tier dieser Altersstufe das gonadotrope Zellsystem weniger kräftig und spärlicher entwickelt ist, kann die morphologisch erkennbare Hemmung ein

gleich großes Maß nicht erreichen. Kleine Zellen findet man öfter, die sich durch pyknotischen Kern und aufgehelltes, degranuliertes und verkleinertes Cytoplasma auszeichnen, doch sind solche Zellen wohl seltener als bei den männlichen behandelten Tieren. Die restlichen peripheren Gonadotropen zeigen kleineren Zellumfang, verminderte oder ganz schwache, aber auch manchmal dichte PAS-Reaktion und oft Granulaverarmung. Im ganzen kann man sagen, daß die cytomorphologischen Veränderungen im HVL zwischen männlichen behandelten und männlichen Kontrolltieren massiver hervortreten als zwischen weiblichen behandelten Tieren und weiblichen Kontrollen.

Die ÄNT-Behandlung betrifft in ihrer Hemmung bei der präpuberalen Ratte besonders stark die zentralen Gonadotropen, bei denen man eine ausgeprägte Degranulierung am 40. Lebenstag, sowohl bei den männlichen wie bei den weiblichen Ratten findet.

PURVES und GRIESBACH (1954) haben versucht, eine funktionelle Differenzierung der beiden gonadotropen Zelltypen durchzuführen. Bei Behandlung reifer weiblicher Ratten mit Testosteron fanden sie nach 21 Tagen eine unterschiedliche Wirkung des Androgens auf die beiden Zelltypen gonadotroper Zellen. Die zentralen Gonadotropen hatten sich zurückgebildet in kleine, schwach PAS-positive Zellen mit pyknotischen Kernen, welche nach 28-tägiger Behandlung nicht mehr gesehen werden konnten. Die peripheren Gonadotropen waren kleinere Zellen mit dichten Granula und intensiver Glykoproteid-Reaktion. Versuche an unreifen weiblichen Ratten zeigten bei diesen Hypophysen vermehrte Follikelstimulation, aber vollkommenes Fehlen der Luteinisierung. Daher glauben PURVES und GRIESBACH, daß FSH durch die peripheren Gonadotropen produziert wird, LH aber von den zentralen Zellen gebildet wird.

Zu dem gleichen Ergebnis kommen die Autoren durch Untersuchungen kastrierter Tiere. Während der ersten zwei Wochen nach Gonadektomie enthält der HVL hauptsächlich FSH. Zu dieser Zeit sind die meisten der vergrößerten und vermehrten "Basophilen" vom peripheren Typ. Zwischen 3 und 24 Wochen haben die Hypophysen gonadektomierter Tiere stark luteinisierende Wirkung und während

dieser Periode besteht die überwiegende Mehrheit der "Basophilen" aus zentralen runden Zellen, die ihre größte Ausdehnung und ihren reichsten Glykoproteidgehalt erreicht haben. Später, etwa 12 bis 18 Monate nach Gonadektomie, wenn die Wirkung der gonadotropen Zellen follikelstimulierend ist, sind wieder überwiegend periphere Zellen zu finden und die zentralen sind degeneriert.

Bei erwachsenen Ratten in der Schwangerschaft sind die zentralen Gonadotropen besonders ausgeprägt, von größerem Zellumfang, runderen Konturen, feiner Granulation und ausgeprägtem Golgi-Areal. Wenn man die zentralen Zellen als LH-produzierende Gonadotrope akzeptiert, wird dieser Befund eine stärkere LH-Sekretion während der Schwangerschaft der Ratte anzeigen (PURVES und GRIESBACH 1955).

Die Hypophyse des normalen männlichen Tieres ist vorwiegend FSH-wirksam. Die kräftige Färbung der peripheren Zellen durch PAS, die auch in dieser Untersuchung beobachtet werden konnte, stimmt überein mit der vorwiegend follikelstimulierenden Aktivität dieser Hypophysen, während gleichzeitig die zentralen Gonadotropen nur eine schwache PAS-Reaktion geben (PURVES und GRIESBACH 1955). Da ÄNT vorwiegend zur ICSH-(LH-) Hemmung führt (JUNKMANN 1963), und bevorzugt die zentralen Gonadotropen gehemmt werden, spräche das für die Auffassung von PURVES und GRIESBACH, die sie für die LH-Bildner ansehen.

Eine entgegengesetzte Ansicht vertreten HELLBAUM, Mc.ARTHUR, CAMPBELL und FINERTY (1961) sowie HILDEBRAND et al. (1957). Nach einer modifizierten PAS-Methylblau-Methode unterscheiden sie zwischen "PAS-red" und "PAS-purple cells" und kommen dabei zu einem PURVES und GRIESBACH widersprechenden Ergebnis einer funktionellen Trennung der beiden gonadotropen Zellarten. Bei vermindertem FSH- und LH-Gehalt der Hypophysen nach Verabreichung von Östradiol-Benzoat fanden HELLBAUM et al. eine Reduktion sowohl der peripheren "red" wie auch der zentralen "purple cells". Nach Gabe von Testosteron-Propionat war dagegen nur der LH-Gehalt der HVL geringer und der FSH-Gehalt kaum beeinflußt. Diesem Befund entsprach histologisch eine Verminderung der

peripheren "red cells", wobei eine Veränderung der zentralen "purple cells" kaum erkennbar war. Daraus schließen die Autoren, daß die peripheren roten Zellen die Produzenten des ICSH (LH) sind, die zentralen "purple cells" aber FSH bilden.

Eine endgültig überzeugende funktionelle Trennung der beiden gonadotropen Zelltypen ist bis heute nicht möglich.

Gonadotrope Zellen mit dicht gefärbten oder pyknotischen Nuclei kommen bei allen Tieren der Gruppe I vor, am wenigsten fielen sie bei den männlichen Kontrollen auf, häufiger waren sie bei den weiblichen Kontrollen und am ausgeprägtesten bei den männlichen und weiblichen behandelten Tieren, bei denen diese Zellen massiv aufgehellt oder spärlich granuliert erscheinen. Es handelt sich um umgewandelte Gonadotrope, die vorwiegend zentral, aber auch teilweise peripher liegen, und deren Zahl durch die Behandlung erheblich zugenommen hat. Solche Zelltypen werden beim infantilen Tier gefunden, während sie bei der ausgewachsenen Ratte seltener zu sehen sind (DHOM et al. 1965, SIPERSTEIN 1954). DHOM deutet das Vorhandensein dieser kompakten Kerne als morphologisches Substrat einer funktionellen Ruhigstellung, die zu diesem frühen Zeitpunkt zum Teil auch noch bei den Kontrollen vorkommt.

Entsprechend den Hypophysenbefunden ist die Morphologie der Gonaden verändert: bei den Männchen schwere Entwicklungshemmung der Hodenkanälchen und kümmerlich ausgebildete Leydig-Zellen; bei den Ovarien ist der Unterschied zwischen behandeltem und Kontrolltier minimal, man findet eine geringere Ausbildung interstitiellen Gewebes beim behandelten Weibchen (BELKER).

Wie die entwicklungsgehemmten Hoden frühzeitig und deutlich die Veränderungen der funktionell blockierten gonadotropen Hypophysenzellen durch ÄNT anzeigen, so ist umgekehrt die Rattenhypophyse ein empfindlicher und früher Indikator für die durch Vitamin-E-Mangel hervorgerufene Degeneration der Hoden-Tubuli. Es kommt zu einer Vergrößerung und Vermehrung der FSH-Zellen des HVL, sowie zu einer Zunahme der FSH-Sekretion, die wahrscheinlich auf einem zentralen Angriff der tubulären Hodenschädigung beruht. Die Aktivierung der LH-Zellen erfolgt später und

führt dann wahrscheinlich zur Hyperplasie der Leydig-Zellen (GRIESBACH et al. 1957). Vieles spricht also für die Annahme, daß der tubuläre Apparat unter der Kontrolle des FSH steht, während die interstitiellen Zellen für ihre Tätigkeit die Anwesenheit von LH benötigen (GRIESBACH et al. 1957).

Unter der ÄNT-Behandlung hat sich eine massive Degranulierung und gleichzeitig ein Schwund der Golgi-Areale vollzogen. Es kommen keine neuen funktionstüchtigen gonadotropen Zellen zur Ausreifung. Diese Befunde sind - im Zusammenhang mit den Veränderungen an den Gonaden - offenbar Zeichen einer Hemmung der Produktion des Glykoproteidhormons und seiner Sekretion. Auf jeden Fall ist die Hypophyse der Ratte nach ÄNT-Gabe in ihrer Funktion beeinträchtigt.

Der antigonadotrope Effekt der künstlichen Gestagene, der in den eigenen Befunden gezeigt werden kann, wird tierexperimentell an der Entwicklungshemmung des infantilen Rattenhodens im Parabiose-Versuch zwischen männlichen und weiblichen Ratten und durch den Milz-Ovar-Test geprüft (JUNKMANN 1963). Dabei wird im Parabiose-Versuch ein 30 Tage altes kastriertes Männchen mit einem gleichaltrigen intakten Weibchen verbunden. Die erhöhte Gonadotropinsekretion des kastrierten Männchens bringt die infantilen Ovarien des Weibchens zur Entwicklung. Die zu prüfende Substanz wird nun dem Männchen injiziert und der antigonadotrope Effekt an der Hemmung der Ovargewichtsentwicklung abgelesen. ÄNT erweist sich in diesem Versuch als stark antigonadotrop wirksam. Beim Milz-Ovar-Test werden weibliche 50 g schwere Ratten kastriert und ein Teil der Ovarien in die Milz implantiert. Dann wird die gestagene Substanz über 14 Tage gegeben und an der Hemmung der Ovarialentwicklung die antigonadotrope Wirkung getestet. Auch beim Milz-Ovar entwickelt sich ja eine Gonadotropinsekretion, da die vom Ovar produzierten Hormone in der Leber inaktiviert werden. An der Follikelreifung und an der Luteinisierung im Milz-Ovar kann zwischen der FSH- und der ICSH-Hemmung unterschieden werden. ÄNT führt zu einer besonders starken ICSH-Hemmung (JUNKMANN 1964).

Die Anwendung künstlicher Gestagene bei Frauen mit sekundärer Amenorrhoe und mit normalem Zyklus läßt die normale Gonadotropinausscheidung unbeeinflußt, während die höheren Gonadotropinwerte bei Frauen in der Menopause nach Behandlung mäßig absanken (SAS et al. 1964). Hieraus wird gefolgert, daß die synthetischen Gestagene die normale FSH-Ausscheidung nicht - oder zumindest nicht nennenswert - herabsetzen. Das Ausbleiben der Ovulation wird eher auf eine Drosselung der LH-Sekretion zurückgeführt, zumal zum Zeitpunkt der Ovulation die ausgeschiedene Gonadotropinmenge nicht erhöht gefunden wurde. Der antigonadotrope Effekt künstlicher Gestagene wird also bei Frauen nach der Hemmung der Gonadotropinausscheidung im Harn beurteilt.

BROWN et al. (1962) können eine Erniedrigung der Gonadotropinausscheidung während des menstruellen Zyklus der Frau nach Norethisteron-Gabe nicht feststellen. Sie denken daher an die Möglichkeit, daß die gestagenen Verbindungen ihre ovulationshemmende Wirkung gar nicht durch Beeinflussung der Gonadotropinsekretion, sondern durch irgendeine direkt auf die Ovarien gerichtete Hemmung entfalten (BROWN, FOTHERBY und LORAINE 1962). Dennoch schließen ihre Untersuchungen eine isolierte LH-Sekretionshemmung im HVL nicht aus.

Morphologische Befunde an der Rattenhypophyse nach Behandlung mit künstlichen Gestagenen wurden bisher von LOGOTHETOPOULOS (1961), HOLMES und MANDL (1962) und DHOM (1965) mitgeteilt. LOGOTHETOPOULOS et al. haben nach Behandlung männlicher und weiblicher Ratten vom ersten postnatalen Tag bis zur Geschlechtsreife mit 6α - Methyl-17α - Hydroxyprogesteronacetat einen vollständigen Schwund der gonadotropen Zellen erzielt. HOLMES und MANDL sahen nach Gabe von Norethynodrel eine Verminderung "basophiler" Zellen und gleichzeitige Zunahme der Chromophoben, wobei sie annahmen, daß das deutliche Anwachsen der chromophoben Zellen auf Kosten der "Basophilen" über den Prozeß der Degranulation geschieht. Eine Differenzierung zwischen spezifischer Hemmung a) der FSH-Zellen, b) der LH-Zellen war nicht ausreichend möglich.

DHOM et al. finden nach 14-tägiger Behandlung ausgewachsener männlicher Ratten mit ÄNT einen fast vollständigen Granulaschwund in den zentralen Gonadotropen, deren Zellumfang und deren Golgi-Areal verkleinert erschien. Bei den weiblichen Ratten war der Hemmeffekt weniger massiv, doch wurden die zentralen Gonadotropen weitgehend zum Schwinden gebracht. Bei Behandlung männlicher Ratten vom 7. bis 21. Tag nach Kastration sind die zentralen Gonadotropen in der gleichen Weise gehemmt. Nach ÄNT-Behandlung vom ersten postoperativen Tag an vier Wochen lang wird nicht nur die Kastrationshyperplasie des gonadotropen Systems unterdrückt, sondern der Gesamtbestand an Gonadotropen sowie ihr Glykoproteidgehalt sind gegenüber nicht kastrierten Kontrollen stark vermindert, wobei zentrale und periphere Gonadotrope gleichermaßen betroffen sind.

Daß die Keimdrüsenhormone im Sinne des Rückkoppelungssystems die Gonadotropinsekretion hemmen, ist lange bekannt und in zahlreichen Untersuchungen gezeigt worden. ZAHLER (1950) fand einen Schwund granulierter "basophiler" Zellen nach Testosteronbehandlung von Ratten, der mit der Höhe der Wirkstoffmenge stärker wurde. Eine Unterscheidung Thyreotroper und a) zentraler, b) peripherer Gonadotroper konnte damals noch nicht durchgeführt werden. IGEL (1962) schloß aus dem vollständigen Fehlen von Corpora lutea in den Milz-Ovarien von kastrierten Ratten, die 60 Tage mit 400 mg Testosteron behandelt worden waren, daß die antigonadotrope Wirkung des Testosterons im wesentlichen in der ICSH-Hemmung besteht. Gleichzeitig fand er bei den behandelten Tieren eine starke Verminderung der "basophilen" Zellen des HVL.

Über die Hypophysenbefunde von PURVES und GRIESBACH sowie von HELLBAUM et al. nach Testosterongabe an Ratten wurde bereits berichtet.

BUCHHOLZ (1959) untersucht die Beeinflussung der Gonadotropinausscheidung nach Gabe von Keimdrüsenhormonen bei kastrierten Frauen und solchen in der Menopause. Er findet, daß die Wirkung der Östrogene wesentlich stärker erscheint als diejenige der Androgene, wobei 5 mg Östradiolbenzoat etwa die gleiche

Hemmwirkung ausüben wie 25 mg Testostereonpropionat. Am geringsten ist in seinen Untersuchungen die Wirkung des Progesterons auf die Hypophyse. Daß Progesteron erst in hohen Dosen den ICSH-Gehalt in der Hypophyse und im Serum senkt, fanden auch andere Untersucher.
Eine Kombination von Östradiol mit Testosteron zeigte bei BUCHHOLZ eine relativ starke Hemmwirkung, die bei etwa 50 % lag.

Die Restitution der gonadotropen Hypophysenfunktion nach Absetzen von ÄNT

In der Gruppe II wurde das weitere Verhalten der Hypophysen-Gonadotropen nach einem der ÄNT-Gabe folgenden behandlungsfreien Intervall von 20 Tagen untersucht. SIPERSTEIN gibt an, daß im Alter von acht Wochen die Vermehrung und Vergrößerung der Gonadotropen sowie ihre zunehmende Granulaeinlagerung bei der männlichen Ratte beendet sei, da dann der Endzustand der erwachsenen männlichen Hypophyse erreicht ist. In Übereinstimmung damit zeigen die Hypophysen der 60-tägigen männlichen Kontrolltiere ein vollentwickeltes gonadotropes System: massenhaft große, kräftig gefärbte periphere Gonadotrope an den Prädielektionsstellen und auch viele größere zentrale zart granulierte Formen. Golgi-Areale sind zahlreich und groß.

Bei den männlichen behandelten Tieren kommen 20 Tage nach Absetzen von ÄNT ungeheure Mengen von Gonadotropen in dichten Zellsträngen in der Peripherie, aber auch zahlreiche zentrale Zellen vor. Sie besitzen große, klare Golgi-Areale. In beiden Gruppen, sowohl bei den männlichen Kontrollen, als auch bei den männlichen behandelten Tieren hat eine massive Entwicklung genadotroper Zellen vom 40. bis zum 60. Lebenstag stattgefunden. Bei den vorbehandelten Tieren ist diese Entwicklung eher noch massiver als bei den Kontrollen, so daß an ein Rebound-Phänomen zu denken ist. Irgendeine Entwicklungshemmung gonadotroper Zellen liegt bei diesen Tieren mit Sicherheit nicht mehr vor. HOHLWEG (1961) hat sich mit der Frage der Restitution befaßt. Er teilt mit, daß nach Absetzen einer längeren

Sexualhormonzufuhr nicht nur wieder eine normale Funktion der stillgelegten Drüse eintritt, sondern daß es sogar unter bestimmten Bedingungen zu einer Hyperfunktion kommen kann. Dieses sog. "Rebound-Phänomen" führt er auf eine Desensibilisierung der Hypophysenfunktion bzw. der sie regulierenden Zentren gegenüber der hemmenden Rückwirkung des zugeführten peripheren Hormons zurück. HOHLWEG hat dies nach Gabe des Follikelhormons gezeigt, dessen antigonadotrope Wirkung gut bekannt ist. Die Dauerzufuhr dieses Hormons führte bei Rattenweibchen zum Sistieren des Zyklus. Eine Woche nach Abbruch einer 7-wöchigen Injektionsperiode setzten die Zyklen wieder ein und waren über zwei Monate lang regelmäßiger und stärker als die von Kontrollen. Diesen Effekt erklärt der Autor folgendermaßen: Durch die dauernde Follikelhormonzufuhr wird über das Sexualzentrum die gonadotrope Funktion des HVL und dadurch die Funktion der Gonaden gehemmt. Es tritt jedoch nach einiger Zeit eine Gewöhnung des Zentrums an einen erhöhten Blut-Hormonspiegel - eine Desensibilisierung - ein. Wenn dann mit den Injektionen ausgesetzt wird, ist die antigonadotrope Wirkung einer bestimmten Menge Follikelhormon schwächer als vorher, weil das Zentrum gegen diese Substanz weniger empfindlich reagiert. Es kommt daher zu einer Steigerung der gonadotropen Sekretion des HVL und damit zu einer Stimulierung der Gonaden. Auch ÄNT hemmt, wie dargelegt, die gonadotrope Funktion des HVL. Es führt zu einer besonders starken ICSH- Hemmung (Junkmann 1964). Außerdem ist ÄNT auch noch in geringem Maße östrogenwirksam. Es hat fast die gleiche antigonadotrope Wirksamkeit wie Östron, oral verabreicht, was mit der partiellen Konvertierung der Substanz im Organismus zu Östrogenen zusammenhängen kann. Fällt nun der hohe Spiegel der antigonadotropen Substanz im Blut, auf den sich das Hypothalamus-Hypophysensystem eingestellt hat, weg, so könnte möglicherweise die vom Organismus selbst produzierte antigonadotrope Substanzmenge nicht mehr ausreichen, einen hemmenden Effekt auf das gonadotrope System auszuüben: es käme zur überschießenden Reaktion. Die Erklärung HOHLWEGS läßt sich also auf den hier vorliegenden Befund eines"morphologischen

Rebound-Phänomens" übertragen.

Nach Beendigung der oralen Antikonzeption durch künstliche Gestagene kommt es bei Frauen relativ häufig zur Konzeption (SAS 1964). Diese Erscheinung wird meist mit dem "Rebound-Effekt" erklärt, durch den das von der Hemmung befreite Hypothalamus-Hypophysen-System die Gonadotropine in gesteigertem Maße sezerniert. Die daraus resultierende Stimulierung der Ovarial-Funktion bewirkt wiederum Follikelreifung. Dieses Phänomen tritt so regelmäßig auf, daß neuerdings zur Behandlung der funktionellen Sterilität der durch gestagene Verbindungen ausgelöste "Rebound-Effekt" empfohlen wird.

Bei den weiblichen Tieren dieser Gruppe II ist kein signifikanter Unterschied zwischen Kontrolltieren und vorbehandelten Ratten festzustellen. Beide Typen von gonadotropen Zellen sind spärlich: periphere kleine Zellen, deutlicher PAS-positiv als die zentralen Gonadotropen, liegen vereinzelt an den Gefäßen. Zentrale zartgranulierte Zellen sind spärlich verstreut, relativ klein, oft mit dunklen Kernen und kleinen Golgi-Arealen. Es liegt hier ein etwas unregelmäßiges Bild vor, wie es für die reife weibliche Ratte während der zyklischen Aktivität charakteristisch ist. Die typischen Sexzonen-Gonadotropen, die bei den männlichen Tieren aller Altersstufen gesehen werden, fehlen hier.

Gonadotrope Zellen sind bei allen weiblichen Ratten dieser Gruppe viel seltener als bei den männlichen Tieren. Zwischen dem 40. und 60. Lebenstag hat eine Weiterentwicklung des gonadotropen Systems anscheinend nicht mehr stattgefunden. Eine morphologisch erkennbare Hemmung bei den vorbehandelten weiblichen Ratten liegt nicht vor.

In den Hoden der vorbehandelten Tiere ist zwar die Spermiogenese in einzelnen Kanälchen schon erkennbar,die Kanälchendurchmesser sind aber noch kleiner als bei den Kontrollen. Leydig-Zellen sind deutlich entfaltet. Die Restitution der Hodenmorphologie nach ÄNT ist also noch nicht so weit fortgeschritten wie diejenige der Hypophysenmorphologie. In den Ovarien der vorbehandelten wie der Kontrolltiere finden sich überall Gelb-

körper. Also muß die zyklische LH-Ausschüttung wieder in Gang gekommen sein. (Detaillierte Befunde siehe bei M.BELKER) Die eigenen Ergebnisse zeigen also die rasche und vollständige Restitution der Hypophysenmorphologie nach 20 Tagen. Bei den männlichen Tieren tritt dabei ein Rebound-Phänomen auf, während das physiologisch geringer entwickelte gonadotrope System der Weibchen ein solches nicht erkennen läßt.

In der Gruppe III, nach 40-tägigem behandlungsfreiem Intervall, zeigen die weiblichen Ratten ein ähnliches Bild des gonadotropen Zellsystems wie in der Gruppe II. Ein Unterschied zwischen Kontrollen und vorher behandelten Tieren liegt nicht vor, überall findet man spärliche, aber klar abgezeichnete Gonadotrope, sowohl zentrale als auch einzelne periphere regelhafte Zellen. Golgi-Areale sind relativ selten und oft klein, ein auffälliger Besatz gonadotroper Zellen in der Sexzone fehlt.

Bei den männlichen Kontrollen hat zwischen dem 60. und 80. Tag keine Vermehrung gonadotroper Zellen mehr stattgefunden, der einmal erreichte Endzustand der erwachsenen männlichen Hypophyse bleibt bestehen. Typisch für das ausgewachsene männliche Tier sind einige vakuolisierte Gonadotrope mit meist deutlichem Golgi-Areal und homogen erscheinendem hyalinisiertem Cytoplasma, welche den Kastrationszellen, den sog. Siegelringzellen, ähnlich sind. Solche Zellen kommen vereinzelt auch bei den 60-tägigen männlichen Kontrollen vor. Die Bedeutung des hyalinen Materials ist unbekannt, es scheint kein Gonadotropin zu sein, eine Glykoproteid-Reaktion fehlt (PEARSE 1953).

Die männlichen, mit ÄNT vorbehandelten Tiere zeigen ebenso wie die Kontrollen ein ausgezeichnet entwickeltes System gonadotroper Zellen. Besonders in der Peripherie sind sie massenhaft angehäuft, groß und kräftig PAS-positiv. Man gewinnt den Eindruck, daß die gonadotropen Zellen allerdings nicht mehr ganz so zahlreich sind wie nach 20-tägiger Restitutionszeit am 60. Lebenstag, sich hier aber durch kompakte PAS-Reaktion besonders deutlich darstellen. Hyalinisierte Gonadotrope kommen auch vor, Golgi-Areale sind sehr zahlreich. Die vollständige Restitution der

Hypophysenmorphologie, die schon am 60. Lebenstag erreicht war, gilt auch für diese länger abgesetzte Gruppe. Diesem eigenen Ergebnis entsprechen auch die Gonadenbefunde: bei den Weibchen kommen überall reichliche Gelbkörper vor, bei den männlichen Ratten ist die Spermiogenese in jedem Fall voll entwickelt. Die Restitution ist also auch hier vollständig und restlos.

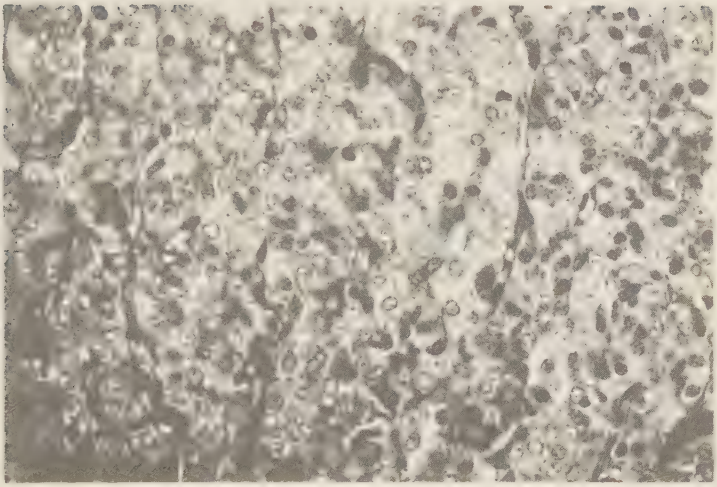
Morphologische Befunde über die Restitution des HVL nach Absetzen einer künstlichen Gestagenbehandlung liegen bisher nicht vor. Die eigenen Untersuchungen zeigen eine rasche und vollständige Rückbildungsfähigkeit der Hemmungsphänomene in den gonadotropen Zellen des Ratten-HVL.

## Zusammenfassung

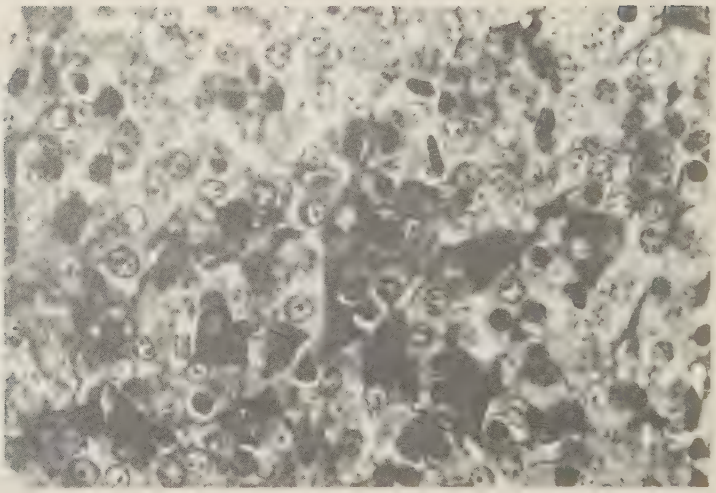
An 45 immaturen männlichen und weiblichen Ratten wird die morphologische Restitution des gonadotropen Systems der Hypophyse nach einer Behandlung mit 17α - Äthinyl-19-Nortestosteron geprüft. Die Tiere erhielten in der Zeit vom 14. bis 40. Lebenstag 1 mg/100 g Körpergewicht ÄNT pro die. Eine Gruppe wurde 20 Tage, eine weitere 40 Tage nach Absetzen der Behandlung getötet.

Die ÄNT-Behandlung führt an der immaturen Ratte zu einer massiven Reduktion der gonadotropen Zellen mit Degranulierung und Verkleinerung des Zellkerns. Besonders sind die sog. zentralen Gonadotropen befallen, die für die LH-Sekretion verantwortlich sein sollen. Bei den Männchen sind diese Veränderungen ausgeprägter als beim Weibchen. 20 Tage nach Absetzen der Behandlung ist bei den Männchen eine massive Neubildung und Regranulierung der gonadotropen Zellen zu sehen. Diese überschießende Restitution wird als Rebound-Phänomen gedeutet. Nach 80 Tagen unterscheiden sich die Hypophysen der behandelten Tiere nicht von den Kontrollen. Die Restitution der Gonadenfunktion wird in einer parallel zu dieser Untersuchung laufenden Arbeit gezeigt werden.

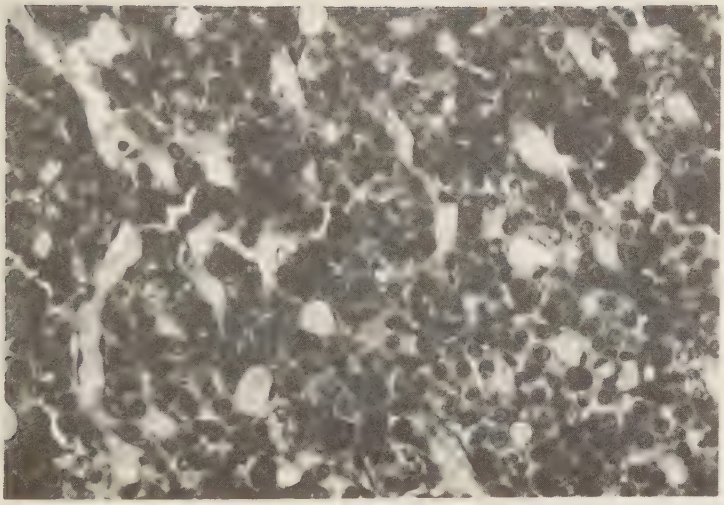
## Bildanhang



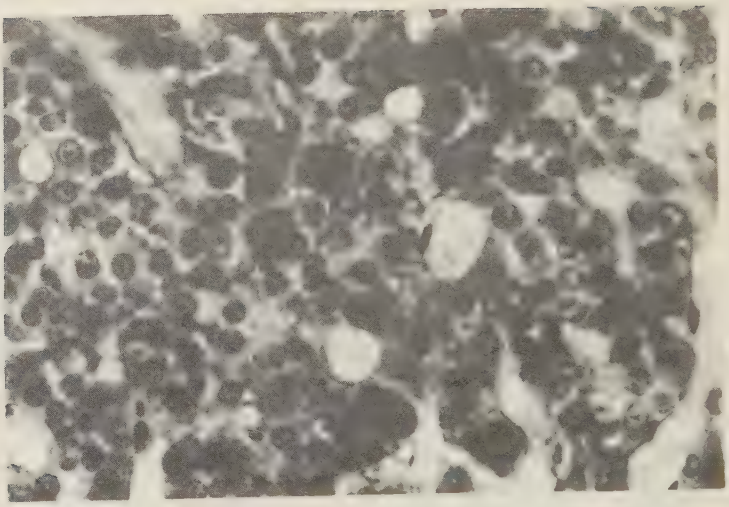
Männliche Ratte Nr. 17, 40 Tage, Trichromfärbung nach PEARSE. Vergrößerung 480fach.
Behandlung mit 1,0 mg ÄNT pro 100 g Gewicht vom 14.- 40. Lebenstag.
Spärliche, runde, granulaarme Gonadotrope.
Einige kompakt dunkel dargestellte polygonale Thyreotrope.



Männliche Ratte Nr. 17, 40 Tage, Trichromfärbung nach PEARSE. Vergrößerung 740fach.
Behandlung mit 1,0 mg ÄNT pro 100 g Gewicht vom 14.-40. Lebenstag.
Polygonale, dunkel dargestellte Thyreotrope. Wenige runde, granulaarme Gonadotrope mit kleinen Golgi-Arealen.



Männliche Ratte Nr. 34, 60 Tage, Trichromfärbung nach PEARSE. Vergrößerung 480fach.
Behandlung mit 1,0 mg ÄNT pro 100 g Gewicht vom 14. - 40. Lebenstag.
Behandlungsfreie Periode vom 40. - 60. Tag.
Zahlreiche runde gonadotrope Zellen mit deutlichem Golgi-Areal.



Männliche Ratte Nr. 34, 60 Tage, Trichromfärbung nach PEARSE. Vergrößerung 740fach.
Behandlung mit 1,0 mg ÄNT pro 100 g Gewicht vom 14. - 40. Tag.
Behandlungsfreie Periode vom 40. - 60. Tag.
Zahlreiche gut entfaltete gonadotrope Zellen mit Golgi-Areal.

## Literaturverzeichnis

ADAMS, C.W.M. and SWETTENHAM, K.V., zitiert nach DHOM (1965)

BROWN, J.B., FOTHERBY, K. and LORAINE, J.A., The effect of Norethisterone and its acetate on ovarian and pituitary function during the menstrual cycle. J. Endocrin. 25, 331-341 (1962)

BUCHHOLZ, R., Untersuchungen über die Beeinflussung der Gonadotropinausscheidung beim Menschen durch Keimdrüsenhormone.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 19, 10:851 (1959)

DHOM, G., KRULL, P., MÄUSLE, E. und STRUBE, R., Der Einfluß eines Ovulationshemmers (17α - Äthinyl-19-Nortestosteron) auf die gonadotropen Zellen der Rattenhypophyse.
Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie (Beitr. path. Anat.) Bd.132, Heft 1, Gustav Fischer Verlag,Stuttgart (1965)

DÖRNER, G. und DÖCKE, F., Untersuchungen zur Ovulationsauslösung mit Gonadotropinen und Östrogenen 3. Mitteilung: Geschlechtsspezifische Reaktion des Hypothalamus-Hypophysenvorderlappensystems der Ratte nach einmaliger Östrogenapplikation. Zentralbl. für Gynäkologie, 86. Jg., Heft 38 (1964)

GRIESBACH, W.E., BELL, M.E. and LIVINGSTON, M., Changes in the pituitary gonadotrophs of the vitamin E-deficient male rat.
Endocrinology, Vol. 60, No 6, 729-740 (1957)

HELLBAUM, A.A., Mc. ARTHUR, L.G., CAMPBELL, J.P. and FINERTY, J.C.,
The physiological fractionation of pituitary

gonadotropic factors correlated with cytological changes.
Endocrinology 68, 144 (1961)

HERRICK, R.B., Mc. GIBBON, W.H., Mc. SHAN, W.H., Gonadotropic activity of chicken pituitary glands.
Endocrinology, Vol. 71 No 3, 487-491 (1962)

HILDEBRAND, J.E., RENNELS, E.G. and FINERTY, J.C., Gonadotrophic cells of the rat hypophysis and their relation to hormone production.
Zschr. Zellforsch. 46, 400 (1957)

HOHLWEG, W., Beziehungen des Hypophysenzwischenhirnsystems zu den Sexualhormonen.
Wiener klin.Wochenschrift 73 No 26, 445-451 (1961)

HOLMES, R.L. and MANDL, A.M., The effect of norethynodrel on the ovaries and pituitary gland of adult female rats.
J. Endocrin. 24, 497 (1962)

IGEL, H., Untersuchungen über die Beeinflussung der gonadotropen oder der Ovarialfunktion durch Androgene.
Zentralbl. f. Gynäkol. 84 Nr. 32 (1962)

JUNKMANN, K., Zur Pharmakologie neuerer Gestagene und Anabolika.
Anglo-German med. Rev. 1, 385 (1962)

JUNKMANN, K., Experimentelle Gesichtspunkte bei der Prüfung synthetischer Gestagene.
Dtsch. med. Wschr. 88, 629 (1963)

JUNKMANN, K., Die tierexperimentelle Prüfung antikonzeptioneller Steroide.
Internist 5, Heft 6, 238-242 (1964)

LOGOTHETOPOULOS, J., SHANNA, B.B. and KRAICER, J., zitiert nach DHOM (1965)

PEARCE, A.G.E., Differential stain for human and animal anterior hypophysis
Stain Technol. 25, 95 (1950)

PURVES, H.D. and GRIESBACH, W.E., The site of follicle stimulating and luteinising hormone production in rat pituitary.
Endocrin. 55, 785 (1954)

PURVES, H.D. and GRIESBACH, W.E., Changes in the gonadotrophs of the rat pituitary after gonadectomy.
Endocrin. 56, 374 (1955)

SIPERSTEIN, E., NICHOLS, C.W., GRIESBACH, W.E. and CHAIKOFF, J.L.,
Cytological changes in the rat anterior pituitary from birth to matury.
Anat. Rec. 118, 593 (1954)

SOPER, E.H. and LADMAN, A.J., Responses to Gonadotrophin in Intact and Hypophysectomized Immature Female Rats as Related to Age.
Society for Experimental Biology and Medicine, V 111, 573-576 (1962)

SAS, M., KOVACS, L. NEMETH, J. und SZONTAGH, F.E., Über den Mechanismus der ovulationshemmenden Wirkung der oralen Progestagene.
Endokrinologie Bd. 46, Heft 1-2 (1964)

ZAHLER, H., Über die Wirkung verschiedener Gaben von Androgen auf den Hypophysenvorderlappen der Ratte.
Virchows Arch. path. Anat. 317, 547 (1950)

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. G. D H O M
danke ich für das gestellte Thema
und die freundliche Anleitung sehr
herzlich.

## Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen keine weitere Hilfe in Anspruch genommen habe.
Ferner versichere ich, daß die Abhandlung in der gegenwärtigen oder in einer anderen Fassung weder von dieser noch von einer anderen Fakultät als Dissertation abgelehnt wurde.

Ursula Weyers

## Lebenslauf

Am 5. III. 1942 wurde ich in Krefeld als Tochter des Oberlandwirtschaftsrates Dr. Toni Weyers und seiner Ehefrau Maria, geb. Sand, geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Krefeld trat ich im Frühjahr 1952 in das Neusprachliche Mädchengymnasium "Marienschule" der Ursulinen in Krefeld ein. Dort legte ich im März 1961 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1961 begann ich in Münster das Medizinstudium, wo ich nach zwei Semestern die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach weiteren drei Semestern die ärztliche Vorprüfung bestand. Danach ging ich für je ein Semester nach Freiburg und Innsbruck. Anschließend besuchte ich die Universität in Würzburg. Dort beendete ich im August 1967 mit der ärztlichen Prüfung mein Studium. Vom 1. Oktober 1967 bis zum 31. Dezember 1967 war ich als Medizinalassistentin an der Orthopädischen Kinderklinik in Süchteln tätig. Zur Zeit arbeite ich in der Frauenklinik der Städtischen Krankenanstalten in Krefeld.

Ursula Weyers

ROTAPRINT-OFFSETDRUCKEREI

Krein

6602 Dudweiler · Scheidter Straße 26
Telefon Sulzbach 7 32 84
Drucksachen aller Art · Fotokopien
Spezialgebiet: Druck v. Dissertationen